(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 9/16

(11) 공개번호 특2003-0081507
(43) 공개일자 2003년10월17일

(21) 출원번호 10-2003-7011782
(22) 출원일자 2003년09월08일
번역문 제출일자 2003년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2002/00401
(87) 국제공개번호 WO 2002/72074
(86) 국제출원출원일자 2002년03월06일
(87) 국제공개일자 2002년09월19일

(30) 우선권주장 0100824-2 2001년03월09일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 드쥬를,알프
스웨덴에스-15185쇠더탈제아스트라제네카타블렛프로덕션

한손,미카엘
스웨덴에스-43183묄른달아스트라제네카알앤드디묄른달

쇠더봄,말린
스웨덴에스-43183묄른달아스트라제네카알앤드디묄른달

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 메토프롤롤을 함유하는 미립자의 제조 방법

요약

본 발명은 유동층 공정에 의한 메토프롤롤을 함유하는 균질한 미립자의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 미립자는 250 ㎛ 미만의 크기 분포를 가지며, 80 중량% 이상의 메토프롤롤을 함유한다.

색인어

메토프롤롤, 미립자, 유동층 공정, 조절 방출 피복, 과립형 액체 매질

명세서

기술분야

본 발명은 메토프롤롤을 함유하는 미립자, 및 유동층 과립화 기술을 이용하여 이러한 미립자를 수득하는 방법을 제공한다.

배경기술

어떤 의약의 약제학적 제제화 작업의 전략은 여러가지 요인에 의존한다. 궁극적으로 상기 요인들은 1) 치료적 요구, 2) 의약의 물리 및 화학적 성질, 및 3) 그 제제가 내용물을 방출해야 하는 생물학적 환경으로부터의 영향에서 기인한다. 따라서 기술적 및 생약제학적 고려가 성공적인 처방에 기여할 것이다.

본 발명의 특별한 중요성은 메토프롤롤을 함유하는 미립자 (microparticle)를 제제화하는 것이다. 이러한 제제는 반투과성 필름, 또는 예컨대 조절 방출 피복과 같은 다른 중합체 필름으로 피복될 수 있는 다수의 비연속 전달 단위를 함유한다. 이러한 종류의 제제는 통상의 정제에 비하여 몇가지 이점이 있다. 미립자의 작은 크기는 위로부터 신속하고 예측가능한 사라짐, 및 흡수된 의약의 조절가능한 플라스마 수준을 보장한다. 기술적 관점에서, 미립자는 공정 도중의 기술적 실수가 한 단위 제제에 대해서만 치명적이지 마이크로펠렛 (micropellet)을 함유하는 다수의 단위 제제에 대하여는 그렇게 심각하지 않으므로, 피복과 취급에 더 적합하 다. 또한, 미립자 제제는 다양한 투여 강도에 보다 다양하게 사용된다.

80-100%의 메토프롤롤을 함유하는 미립자의 제조를 위한 이상적인 방법은 단순하고, 재현성있으며, 신속해야 한다. 예컨대 유동 층 과립화, 분무-건조, 압출-구형화 (extrusion-spheronization), 분무-냉각, 유탁액 용매 증발/추출 및 다른 것들 중에서도 비할데 없는 (non-pareil) 구형 피복 등의 여러 가지 상이한 기술이 미립자 (< 1 mm) 제조를 위해 사용가능하다. 리뷰 문헌 [Conti 등, STP Pharma. Sci. 7 , 331 (1997)]이 코아세르베이션, 분무-건조, 유탁액 용매 추출 및 유탁액 용매 증발의 기술적 국면을 논하고 있다.

그러나, 현존하는 기술들은 하나 이상의 단점을 갖는다. 압출-구형화 및 비할데 없는 입자의 피복의 경우, 높은 의약 함량을 갖는 50 - 400 ㎛ 범위의 허용되는 미립자를 수득하기가 어려웠다. 이들 방법에 의해 만들어진 펠렛은 상당한 양의 비활성 부형제를 함유한다.

유탁액 용매 증발에서는, 유탁액이 만들어져야 하고, 이것이 의약의 용도를 제한한다. 또 하나의 단점은 일반적으로 염화메틸렌인, 사용되는 용매의 독성인데, 상기 용매가 건조 후에 미립자 중에 잔류할 수 있다.

여러 가지 다양한 접근에도 불구하고 (i) 메토프롤롤을 함유하는 250 ㎛ 미만의 작은 미립자 및 (ii) 보다 균일한 크기의 미립자를 모두 생성할 수 있는 기술은 개시된 바 없다. 균일한 크기의 작은 미립자는 캡슐 또는 정제로의 추가 가공 동안의 분리 및 투여량의 변화를 개선한다. 더욱이, 현존의 기술은 균질이고 높은 함량의 메토프롤롤 및 충분한 기계적 강도 (예컨대 피복 공정을 견딜 수 있도록)를 갖는 작은 크기 범위의 구형 미립자를 하나의 단일 기술로 생성할 가능성과 같은 몇가지 소망하는 양상을 보이지 못한다.

유동층 장치를 사용하여 과립 물질을 제조하는 많은 공지의 방법이 있다. 이러한 방법들의 개요를 예컨대 문헌[Aulton(Eds), 'Pharmaceutics, The science of dosage form design' Churchill Livingstone, 1988]에서 찾아볼 수 있다. 기본적으로 유동화는 고체를 기체 중 현탁액을 통하여 유체 같은 상태로 변형시키는 작업이다. 이러한 시스템은 종종 유동층 (fluid bed)이라 불리운다. 유동층은 빈번히 과립화 또는 제품의 피복에 사용된다. 과립화는 전형적으로 액체의 방울을 입자 상에 분무하고, 이를 유동화된 상태로 유지함으로써 수행된다. 분무된 액체는 고체 입자의 표면을 적신 다음 건조 또는 냉각에 의해 고체화된다. 이러한 방식으로, 입자가 커진다. 피복은 일반적으로 피복제의 용액을 입자 상에 분무함으로써 수행된다.

유동층 공정을 이용하여 과립을 제조하는 방법이 미국 특허 제 4,946,654호에 나타나 있다. 그러나, 여기에서는 80 중량% 이상의 메토프롤롤의 균질한 미립자를 제조하는 방법에 관해서는 교시된 바가 없다.

국제 특허 공개 WO 99/59544호는 유동층 공정을 이용하여 과립을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 과립은 슈가 (sugar) 핵을 이용하고, 그 슈가 핵을 관심있는 물질 및 장용성 피복으로 피복함으로써 제조된다. 과립의 평균 입자 직경은 300-400 ㎛ 사이이다. 상기 출원은 80 중량% 이상의 메토프롤롤을 함유하는 균질한 미립자를 제조하는 방법을 교시하지 못한다.

미국 특허 제 4,927,640호는 약제학적 활성 화합물에 의해 덮인 작은 불용성 입자 (핵)를 포함하는 조절 방출 제제를 개시하고 있다. 상기 핵은 0.1-2 mm의 크기를 갖고 이산화규소, 유리 또는 플라스틱과 같은 비활성 불용성 물질로부터 제조된다.

미국 특허 제 4,957,745호는 양전자 이전기가 없는 다양한 셀룰로오스를 포함하는 중합체 막으로 피복된 메토프롤롤의 작은 밀집 입자를 포함하는 조절 방출 제제를 개시하고 있다. 상기 메토프롤롤을 함유하는 작은 입자는 0.25 mm-2 mm의 크기를 갖는다.

발명의 목적

본 발명의 목적은 250 ㎛ 미만의 크기 분포를 갖는, 메토프롤롤, 또는 그의 염, 또는 그의 단일한 거울상 이성질체 1종, 또는 그의 염을 포함하는 균질의 미립자의 제조 방법을 제공하는 것이다. 또다른 목적은 고-수율 공정으로 높은 함량의 메토프롤롤을 갖는 미립자의 제조 방법을 제공하는 것으로, 그 예를 들면, 85-100 중량%, 90-100 중량%, 또는 95-100 중량%와 같은, 80 중량% 이상의 메토프롤롤을 갖는 균질의 미립자를 제공하는 것이다. 또한, 본 발명은 미립자가 피복 및 압착 공정을 견딜 수 있도록 이쇄성이 낮고 충분한 기계적 강도를 갖는, 메토프롤롤이 포함된 균질한 미립자의 제조 방법을 제공하는 것이다.

본 명세서에 사용된 '메토프롤롤'은 메토프롤롤, 또는 그의 염, 또는 그의 단일한 거울상 이성질체의 1종, 또는 그의 염, 또는 거울상 이성질체들 또는 거울상 이성질체 염들의 혼합물을 의미한다.

발명의 개시

메토프롤롤을 함유하는 현탁액/용액/유탁액을 유동층에 분무하여, 그에 의해 적절한 크기, 예컨대 250 ㎛ 미만의 크기 분포, 예컨대 50-200 ㎛의 크기 분포를 갖는 미립자를 형성하고, 상기 미립자를 유동층으로부터 선별함으로써 이쇄성이 낮은 80 중량%의 메토프롤롤을 함유하는 구형이고 자유-유동성인 균질 미립자를 수득할 수 있다는 것이 발견되었다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조된 미립자는 형태가 거의 구형이고, 매끈한 표면 및 좁은 그레인 분포를 갖는다. 상기 특성은 이 미립자가 쉽게 피복될 수 있음을 보장한다.

더욱 구체적으로, 본 발명의 방법은 메토프롤롤을 함유하는 과립화 액체 매질의 방울들을 유동층 내로 분무하는 단계를 포함한다. 상기 액체 매질은 물과 같은 액체 매질에 용해된, 예컨대 숙신산메토프롤롤 또는 푸마르산메토프롤롤과 같은 메토프롤롤의 염을 함유할 수 있다. 선택적으로, 중합체 및/또는 분산제가 첨가될 수 있다. 상기 액체 매질의 고형분 함량은 15 내지 60 중량% 사이의 범위일 수 있다. 메토프롤롤의 함량은 건조 미립자의 중량의 80 중량% 이상이다. 바람직하게는, 상기 메토프롤롤의 중량은 80-100%의 메토프롤롤을 포함한다. 예컨대, 상기 미립자는 85-100 중량%, 90-100 중량%, 또는 95-100 중량%의 메토프롤롤을 함유할 수 있다. 중합체가 첨가될 경우, 상기 중합체는 수용성 또는 수불용성 중합체일 수 있다. 바람직하게는, 상기 중합체는 수용성 중합체이다. 본 발명에 사용되는 중합체 및/또는 분산제는 결합제 및 가소제로 작용할 수 있고, 당업계에 공지된 임의의 중합체 또는 분산제, 예컨대 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC)와 같은 셀룰로오스 유도체, 다당류, 천연 중합체, 합성 중합체, 계면활성제 및 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 중합체가 용해되는 액체는 물, 삼차 부틸 알코올, 시클로헥산, 염화메틸렌, 메탄올, 에탄올 및 이들의 혼합물일 수 있다.

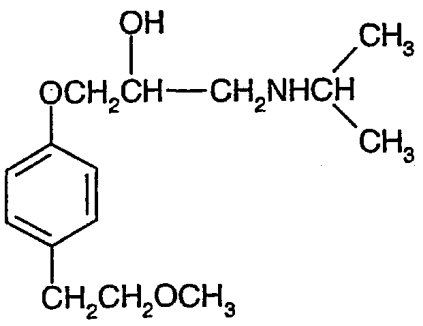
놀랍게도, 250 ㎛ 미만의 매우 작은 크기 분포를 갖는 미립자가 생성될 수 있고, 이러한 미립자가 피복 및 압착 공정을 견딜 수 있다는 것이 발견되었다. 일 구현예에서, 선별되는 입자들은 50 ㎛ 내지 100 ㎛, 100 ㎛ 내지 150 ㎛, 100 ㎛ 내지 200 ㎛, 또는 150 ㎛ 내지 240 ㎛ 사이의 크기 분포를 갖는다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 생성된 입자는 하나 이상의 중합체 필름으로, 예컨대 메토프롤롤의 조절 방출을 허용하는 중합체 층으로 피복될 수 있다.

달리 정의되지 않는 한, 여기에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 같은 의미를 갖는다. 상충되는 것이 있는 경우에는, 정의를 포함하여 본 발명이 우선한다. 본 명세서에 언급된 모든 공고, 특허 및 다른 문헌들은 참고로 인용된다.

메토프롤롤

메토프롤롤은 선택적 베타-수용체 블록킹제이다 (참조: 미국 특허 제 3,998,790호).

메토프롤롤은 하기의 구조를 갖는다:



본 발명은 메토프롤롤 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 미립자, 메토프롤롤 미립자를 함유하는 약제학적 조성물, 상기 미립자 및 그 조성물의 제조 방법, 및 심혈관 질환의 치료를 위한 상기 미립자의 이용 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 사용된 '메토프롤롤'은 메토프롤롤, 또는 그의 염, 또는 그의 단일한 거울상 이성질체의 1종, 또는 그의 염,

또는 거울상 이성질체들 또는 거울상 이성질체 염들의 혼합물을 의미하는 것으로, 예컨대 s-이성질체가 사용될 수 있다. 메토프롤롤의 적합한 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 타르트르산, 숙신산, 푸마르산 또는 벤조산염이 있으며, 또한, 특히 숙신산염이 사용될 수 있다. 또한, 메토프롤롤의 s-거울상 이성질체 또는 그의 염, 특히 벤조산염 또는 소르빈산염이 사용될 수 있다.

중합체 및/또는 분산제

중합체는 다음에 열거한 부형제일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다:

- 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 에틸 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀 룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 메틸셀룰로오스 등과 같은 *셀룰로오스 유도체* ;

- 알기네이트; 크산탄; 카라지난 (carrageenan); 스클레로글루칸 (scleroglucan); 풀룰란 (pullulan); 덱스트란; 히알루론산; 키틴; 키토산; 녹말 등과 같은 *기타 다당류* ;

- 단백질 (예컨대, 알부민, 젤라틴 등); 천연 고무; 아라비아 고무와 같은 *기타 천연 중합체* ;

- 아크릴레이트 (예컨대, 폴리메타크릴레이트, 폴리(히드록시 에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(히드록시 에틸 메타크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트), Carbopol(R) 934 등); 폴리아미드 (예컨대, 폴리아크릴아미드, 폴리(메틸렌비스아크릴아미드), 등); 폴리무수물 (예컨대, 폴리(비스 카르복시페녹시)메탄 등), PEO-PPO 블록 공중합체 (예컨대, 폴록사머 등); 폴리비닐 클로라이드; 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 아세테이트; 폴리비닐 알코올; 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 공중합체; 폴리에틸렌 옥시드 및 그의 공중합체; 폴리프로필렌 및 그의 공중합체; 폴리스티렌; 폴리에스테르 (예컨대, 폴리(젖산), 폴리(글리콜산), 폴리(카프로락톤) 등, 및 그의 공중합체, 및 폴리(오르토 에스테르) 및 그의 공중합체; 폴리카르보네이트; 셀로판; 실리콘 (예컨대, 폴리(디메틸실록산) 등); 폴리우레탄; 합성 고무 (예컨대, 스티렌 부타디엔 고무, 이소프로펜 고무 등) 등과 같은 *합성 중합체* ;

- *계면활성제* , 즉 설페이트화 지방 알코올 (예컨대, 소듐 도데실 설페이트), 설페이트화 폴리옥시에틸화 알코올 또는 설페이트화 오일 등과 같은 음이온성 계면활성제; 4차 암모늄 및 피리디늄 양이온성 계면활성제의 군으로부터 선택되는 1종과 같은 양이온성 계면활성제; 폴리소르베이트 (예컨대, Tween), 소르비탄 에스테르 (예컨대, Span), 폴리옥시에틸화 직쇄 지방 알코올 (예컨대, Brij), 폴리옥시에틸화 피마자유 (예컨대, Cremophor), 폴리옥시에틸화 스테아르산 (예컨대, Myrj) 등과 같은 비이온성 계면활성제;

셀락; 왁스 (예컨대, 카르나우바 왁스, 밀납, 글리코왁스, 피마자 왁스 등); 나일론; 스테아레이트 (예컨대, 글리세롤 팔미토스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리스테아레이트, 스테아릴 알코올 등); 지질 (예컨대, 글리세라이드, 인지질 등); 파라핀; 리그노술포네이트; 단당류 또는 이당류 (예컨대, 락토오스 등); 당 알코올 (예컨대, 만니톨 등) 등과 같은 *기타 물질* .

또한, 이들 부형제의 조합이 가능하다.

상기 언급된 부형제는 가소제를 도입함으로써 더 연성 (ductile)으로 만들어질 수 있다.

가소제는 다음에 언급하는 가소제일 수 있는데, 이에 제한되는 것은 아니다:

- 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바세이트, 소르비톨, 트리아세틴 등.

또한, 상기 가소제의 조합이 가능하다.

메토프롤롤을 함유하는 낮은 이쇄성의 미립자

본 발명의 방법에 따라 낮은 이쇄성의 미립자를 수득하기 위해 일반적으로 다음의 조건이 사용된다.

낮은 이쇄성의 미립자를 수득하기 위해서는 현탁액/용액/유탁액의 고형분 함량이 높아야 하며, 바람직하게는 10-60 중량%, 보다 바람직하게는 20-60 중량%이다. 달리 말하면, 예컨대 중합체 필름으로의 피복을 견딜 수 있는 낮은 이쇄성의 미립자는 현탁액/용액/유탁액이 15 부피% 이상, 바람직하게는 60 부피% 이하의 고형분 부피함량을 가질 때 성취된다. 예컨대 85 중량%, 90 중량% 또는 100 중량% (고형분 함량을 기준으로)와 같은, 80 중량% 만큼의 높은 총 함량의 메토프롤롤을 갖는 미립자가 수득될 수 있다. 수득된 미립자의 중간 세공의 크기는 바람직하게는 1.0 ㎛ 미만

이다. 고형분 함량 및 고형분 부피 함량은 각각 현탁액/용액/유탁액 중 건조 물질의 중량% 및 부피% (건조물질/(건조물질 + 액체))이며, 여기에서 상기 건조 물질은 메토프롤롤 (및 또한, 선택적으로 중합체 및/또는 분산제)이다.

상기 건조 미립자의 중량을 기준으로 계산된 메토프롤롤의 함량은 예컨대 85-99 중량%, 90-99 중량%, 또는 95-99 중량%와 같은 80 내지 100 중량%이다.

액체 매질의 고형분 함량은 110℃에서 2 시간 동안 건조시킨 후 잔류물의 양을 건조 이전의 총량으로 나눈 것으로 정의된다. 고형분 함량은 또한 중량% 또는 바람직하게는 부피%로 표시될 수 있다.

본 발명에 따른 미립자는 메토프롤롤과 함께, 임의로 미소구 내에 분산되어 있는 하나 (또는 그 이상)의 추가 활성 또는 비활성 물질을 포함한다.

미립자의 제조 방법

본 명세서에 개시된 구형의 자유-유동성인 균질의 미립자는 예컨대 미국 특허 제 4,946,654호에 개시된 것과 같은 임의의 공지된 유동층 과립화 공정을 이용하여 수득될 수 있다. 균질의 미립자를 형성하는 바람직한 방법은 원하는 크기 분포를 갖는 미립자, 예컨대 250 ㎛ 미만의 크기 분포를 갖는 미립자를 선별하는 일체화된 미립자 선별 시스템을 갖는 연속적 유동층 과립화 공정을 사용하는 것과 관련된다. 이러한 연속적 유동층 과립화 공정에서, 과립화 액체의 공급과 미립자 방출의 사이에 외부 평형, 및 과립화와 핵형성 공정 사이에 내부 평형이 존재한다. 두 평형 상태 모두 서로 직접 관계가 있다. 과립화 액체 공급의 측면에서, 과립화 액체의 적정한 분무는 과립화 및 핵형성이 일어나기 위한 조건을 만드는 한편, 미립자 선별의 측면에서, 신중한 연속적인 선별은 원하는 그레인 크기의 미립자만이 공정으로부터 제거되는 것을 보장해준다.

방법 중 다음의 일반적인 단계를 실험 부분에서 더 예시하여 기재한다.

a) 분무용의 높은 고형분 함량을 갖는 과립화 액체 매질의 제조. 매질은 메토프롤롤의 현탁액, 용액 또는 유탁액이다. 바람직하게는, 상기 매질은 메토프롤롤의 과포화 용액이다. 선택적으로, 중합체 및/또는 분산제가 첨가될 수 있다. 상기 중합체는 상기 미립자에서 우수한 활성 물질 입자 사이의 결합제로 작용할 수 있고, 수용성 또는 수불용성 중합체일 수 있다.

b) 메토프롤롤-함유 현탁액/용액/유탁액을 유동층 내로 분무하는 단계. 상기 현탁액/용액/유탁액을 공기압 노즐, 초음파 노즐, 회전 분무기 또는 압축 노즐과 같은 분무 노즐을 통하여 공급한다. 두 개의 분무 노즐을 사용하는 경우, 액체 매질과 공기가 노즐 외부에서 혼합될 수 있다. 사용되는 분무 기체는 작업 조건에서 비활성인 임의의 기체일 수 있다. 일반적으로, 바람직한 분무 방울의 직경은 50 ㎛ 정도이다.

유동층 과립화 공정에서, 공기 또는 비활성 기체의 역방향 흐름은 고형의 메토프롤롤 입자를 유동화시킨다. 유동화된 상태에서, 고체 입자가 서로 분리되고, 과립화 액체 매질로 골고루 적셔질 수 있다. 분무 방울이 입자와 충돌하면, 상기 과립화 액체 매질이 입자의 표면에 펴발라져, 이상적으로 완전한 액체 필름을 형성한다. 고체 입자와 기류 간의 열과 물질의 철저한 교환은 건조를 가속화하여 상기 액체 필름이 입자의 전체 표면 상에 고체화되는 것을 돕는다. 반복된 도포 및 액체 분무액의 고체화가 입자로 하여금 층층이 커져서 미립자를 형성하도록 한다. 미립자는 조밀하며, 또한 거의 구형이다.

입자의 성장은 핵으로부터 유동층에서 시작된다. 따라서, 과립화 공정이 시작되기 위해서, 상기 유동층 장치는 메토프롤롤의 결정성 입자와 같은 출발 과립을 미리 함유할 수 있다. 그러나, 빈 유동층 장치에서 과립화를 시작하는 것도 가능하다. 이러한 구현예에서, 분무 방울은 빈 유동층 장치 내로 분무될 수 있다. 일단 건조하면, 방울은 핵으로 작용할 수 있다.

핵은 유동층에서 일정하게 형성될 수 있다. 예컨대, 고체 입자와 충돌하지 못하거나 층이 이미 고체화 (분무 건조)된 입자에 도달하여서 방울이 충돌에 의해 입자에 점착될 수 없는, 메토프롤롤을 함유하는 분무 방울이 핵으로 작용할 수 있다. 또다른 구현예에서, 핵은 입자간 충돌, 입자의 마모 및 파괴에 의해 형성될 수 있다. 예컨대, 두 고체 입자의 충돌에 따라 생성된 먼지가 새로운 입자 성장의 핵으로 작용한다.

c) 예컨대 50 ㎛, 100 ㎛ 또는 200 ㎛ 가량과 같은 250 ㎛ 미만의 소망하는 크기 분포를 갖는 미립자를 선별하는 단계. 소망하는 크기의 미립자는 유동층으로부터의 미립자를 선별하는 임의의 공지의 방법을 이용하여 유동층으로부터 선별된다. 일 실시예에서, 상기 미립자는 역류 중력 분류기를 이용하여 선별된다. 예컨대, 상기 미립자는 지그재그 분류기를 이용하여 선별될 수 있다. 상기 분류기는 기류를 분류화함으로써 입자 크기의 매우 정밀한 제어를 허용한다. 중력에 의해 강제로 상기 분류기에 들어가는 마이크로펠렛은 분류 관의 바닥 벽 위로 하향 이동한다. 분류 관의 각 구비마다, 상기 물질은 분류 기류를 통과하여 반대쪽 벽에 도달해야 한다. 이러한 식으로, 상기 마이크로펠렛은 반드시

분류 기류에 대하여 수직 방향으로 이동한다. 결과적으로 횡단-흐름 분류가 관의 각 구비에서 일어난다. 느린 부유 속도를 갖는 보다 미세한 마이크로펠렛 흐름의 많은 양은 과립 흐름으로부터 내몰려 상향으로 이동한다. 분리를 완전하게 하기 위해, 상기 선별 공정은 여러 개의 연속적인 관의 구비에서 일어난다. 배출된 물질로부터 제거된 입자는 상향 이동하고, 그들의 크기에 따라 노즐로부터 더 짧거나 더 긴 거리에서 다시 층 (bed)으로 들어간다. 따라서, 더 작고 더 가벼운 입자들은 노즐로부터 더 먼 거리에서 층으로 들어간다. 더 큰 입자들은 분류되어 그들의 크기가 분류기를 하향하면서 통과할 수 있을 때까지 더욱 자주 분무된다.

선택적 단계:

d) 본 명세서에 개시된 메토프롤롤 미립자는 예컨대 메토프롤롤의 조절 방출을 허용하는 중합체 층과 같은 중합체 층으로 피복될 수 있다. 상기 조절 방출 중합체는 물, 또는 에탄올, 이소프로필 알코올 및/또는 염화메틸렌과 같은 유기 용매에 용해될 수 있다. 분무 단계는 피복 팬 (pan)에서 수행될 수 있으나, 바람직하게는 유동층에서 수행된다. 또한, 에틸 셀룰로오스 또는 기타의 공지된 조절 방출 중합체가 수성 분산 (라텍스)으로부터 적용될 수 있다.

미립자의 기계적 강도

본 발명의 방법에 따라 제조된 미립자는 우수한 기계적 강도를 갖고, 피복 및 압착 공정을 견딜 수 있다. 일 구현예에서, 건조 미립자는 조절 방출 피복으로 피복되고, 당업자에게 공지된 방법에 의해 캡슐 내로 분배되거나 정제 내로 도입된다. 또다른 구현예에서, 상기 미립자는 정제로 압착되고, 상기 정제는 이후 피복된다.

미립자의 제제화 및 투여

본 명세서에 개시된 미립자는 약제학적으로 허용되는 비독성 부형제 및 담체와 한데 혼합되어 약제학적 조성물로 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 다양한 경로에 의한 투여용으로 제조될 수 있으나, 바람직하게는 상기 조성물은 경구 투여되어야 한다. 미립자는 액체 투여 형태 및 고체 투여 형태로 가공될 수 있다.

액체 투여 형태의 예로는 약제학적으로 허용되는 유탁액, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르 (elixir)를 들 수 있다. 액체 투여 형태는 예컨대, 물 또는 다른 용매, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에 틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 낙화생, 옥수수, 배아 (germ), 올리브, 피마자 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콘 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 가용화제 및 유화제 같이 당업계에 일반적으로 사용되는 비활성의 희석제를 함유할 수 있다. 비활성 희석제 외에도, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미료, 및 향료와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

경구 투여용 고체 투여 형태로는 캡슐, 정제, 환제, 포말 정제, 분제, 및 과립제를 들 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 본 명세서에 개시된 미립자는 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 같은, 적어도 1종의 비활성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 락토오스, 유당, 자당, 포도당, 만니톨, 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 자당 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 희석제, d) 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용액 지연제, f) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예컨대 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 i) 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합될 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 종류의 고체 조성물이 락토오스나 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등의 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수도 있다.

일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 미립자는 구강에서 신속히 용해/붕해되는 성질을 갖거나 경구 투여되기 전에 물에 신속히 용해/붕해될 수 있는 정제로 가공될 수 있다.

메토프롤롤로 처리하는 동안, 혈액 내의 메토프롤롤의 농도가 일정한 것이 유리하다. 따라서, 장시간에 걸친 약물의 조절 방출이 요구된다. 따라서, 미립자는 바람직하게는 조절 방출 중합체 코팅으로 피복된다. 바람직하게는, 상기 미립자는 사실상 pH에 독립적인 속도로 16-24시간에 걸쳐서 메토프롤롤을 방출하는 조절 방출 코팅으로 피복된다.

상기 입자는 당업계에 공지된 임의의 조절 방출 중합체 코팅으로 피복될 수 있다. 예컨대, 상기 미립자는 미국 특허 제4,957,745호에 개시된 것과 같이, 양이온 이전기가 없는 셀룰로오스의 유도체를 함유하는 중합체 막으로 피복될 수 있다. 적합한 중합체 물질의 예는 에틸 셀룰로오스 또는 에틸 셀룰로오스와 히드록시프로필메틸 셀룰로오스의 혼합물, 히드록시프로필 셀룰로오스, 유드라지트 (Eudragit) RL 또는 유드라지트 RS이다.

상기 층의 기술적 특성을 개선하거나 상기 피복의 투과성을 변화시키기 위해 가소제 및/또는 안료가 상기 중합체 층에 첨가될 수 있다. 적합한 가소제의 예는 시트레이트 에스테르, 아세틸화 모노글리세라이드 및 글리세릴 트리아세테이트이며, 특히 바람직한 것은 아세틸트리부틸시트레이트이다.

각각의 피복된 메토프롤롤의 미립자는 개별 조절 방출 단위를 형성하여, 예정된 속도에서 약물을 방출한다. 따라서, 상기 피복된 미립자는 상이한 투여 형태와 강도로 제제를 제제화하고 투여할 수 있도록 한다. 이들은 예컨대 경질 젤라틴 캡슐 또는 향낭 내로 충전되거나 정제로 압착될 수 있고, 소망하는 플라즈마 농도 프로파일 (profile) 및 효과의 지속성을 가져온다.

메토프롤롤의 피복된 미립자가 정제로 제제화될 때 이들은 미세결정질 셀룰로오스와 같은 첨가제와 혼합되는데, 이것은 정제 특성을 개선하고 상기 정제의 붕해를 촉진한다.

메토프롤롤을 함유하는 미립자의 용도

메토프롤롤은 심혈관 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 예컨대, 메토프롤롤은 급성 심근경색증, 울혈심부전증, 심방, 심실상 및 심실 전위증과 같은 부정맥, 빈맥, 심방, 심실상 및 심실 부정맥을 포함하여 심근 허혈 손상에 기인하는 조동 또는 세동, 특히 중등 고혈압과 같은 고혈압 및 협심증의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.

상기 메토프롤롤 미립자 조성물의 일반적인 일일 투여량은 다양하며, 환자 개인의 요구와 같은 다양한 요인에 의존할 수 있다. 일반적으로, 일일 투여량은 메토프롤롤 1-400 mg이다.

실시예

이하의 실시예들은 본 발명의 다양한 국면을 범위를 제한하지 않고 예시한다.

실시예 1.

입자의 제조

연속적 유동층 시스템 (Glatt AGT 150, Weimar, 독일)에서 숙신산메토프롤롤의 용액으로부터 미립자를 제조하였다. 상기 용액은 숙신산메토프롤롤 (750 g)을 온수 (68℃) (1250 g)에 용해함으로써 수득되었다. 상기 현탁액의 고형분 함량은 37.5%w/w였다. 상기 용액 (37.5 w/w%의 숙신산메토프롤롤)을 추가로 가공하기 전에 68℃로 유지하였다.

상기 용액을 75℃까지 가온하고 글래트 (Glatt) AGT 150 유동층 내로 30 g/분의 유속으로 분무하였다. 노즐은 0.5 mm의 구멍을 갖는 것이었다. 입력 공기 유속은 약 110 m^3/h, 입력 공기 온도는 110℃, 분무 공기 압력은 4 바, 체질 공기 압력은 75-76 mbar, 체질 공기 유속은 1.42 m^3/h였다. 레이저 회절측정기로 측정된 피복되지 않은 입자의 중간 크기는 149 ㎛이고, 90%가 182 ㎛ 미만이고 10%가 113 ㎛ 미만이었다. 주사 전자 현미경으로부터 추정한 입자 표면의 세공은 1 ㎛보다 작았다.

입자의 피복

상기 미립자 (200 g)를 유동층에서 피복하였다. 피복 용액의 조성은 다음과 같았다:

에틸셀룰로오스	187 g
히드록시프로필 셀룰로오스	33 g
에탄올	2224 g

압축하기 전에 체질에 의해 응집물 (> 335 ㎛)을 제거하였다.

입자의 압축

피복된 미립자를 터뷸라 (Turbula) 혼합기 (W.A. Bachofen, 스위스)에서 10분 동안 미세결정질 셀룰로오스와 혼합하였다. 그런 다음, 소듐 스테아릴 푸마레이트를 체를 통해 첨가하고, 최종 혼합물을 2분 동안 블렌딩하였다. 상기 혼

합물의 조성은 다음과 같다:

피복된 입자	50.00%
미세결정질 셀룰로오스	49.85%
소듐 스테아릴 푸마레이트	0.15%

약물 함량 95 mg에 상응하는 혼합물 591 mg의 양을 각 정제에 개별적으로 분석 저울에서 정량하여 단일 펀치 프레스 (Korsch EK 0, 독일)의 다이 (die) 내로 수동 충전하였다. 그런 다음, 11.3 mm의 평면 펀치가 장착된 상기 단일 펀치 프레스에서 최대 압축력 8 및 16 kN으로 압축하였다. 수득된 경질도는 각각 70 및 140 N이었다 (Schleuniger, 스위스). 사용된 압축력에 관계 없이 20시간 후에 (37℃에서 pH 6.8의 인산 완충액) 약 6%의 약물이 방출되었다.

실시예 2.

입자의 제조

연속적 유동층 시스템 (Glatt AGT 150, Weimar, 독일)에서 숙신산메토프롤롤의 용액으로부터 미립자를 제조하였다. 상기 용액은 숙신산메토프롤롤 (938 g)을 온수 (68℃) (1562 g)에 용해함으로써 수득되었다. 상기 현탁액의 고형분 함량은 37.5%w/w였다. 상기 용액 (37.5 w/w%의 숙신산메토프롤롤)을 추가로 가공하기 전에 68℃로 유지하였다.

상기 용액을 75℃까지 가온하고 글래트 (Glatt) AGT 150 유동층 내로 30 g/분의 유속으로 분무하였다. 노즐은 0.5 mm의 구멍을 갖는 것이었다. 입력 공기 유속은 약 100 m^3/h, 입력 공기 온도는 100℃, 분무 공기 압력은 4.8 바, 체질 공기 유속은 1.49 m^3/h였다. 레이저 회절측정기로 측정된 피복되지 않은 입자의 중간 크기는 118 ㎛이고, 90 %가 147 ㎛ 미만이고 10%가 88 ㎛ 미만이었다. 주사 전자 현미경으로부터 추정한 입자 표면의 세공은 1 ㎛보다 작았다.

입자의 피복

상기 미립자 (200 g)를 유동층에서 피복하였다. 피복 용액의 조성은 다음과 같았다:

에틸셀룰로오스	68 g
히드록시프로필 셀룰로오스	12 g
에탄올	889 g

압축하기 전에 체질에 의해 덩어리 (> 250 ㎛)를 제거하였다.

입자의 압축

피복된 미립자를 터뷸라 (Turbula) 혼합기 (W.A. Bachofen, 스위스)에서 10분 동안 미세결정질 셀룰로오스와 혼합하였다. 그런 다음, 소듐 스테아릴 푸마레이트를 체를 통해 첨가하고, 최종 혼합물을 2분 동안 블렌딩하였다. 상기 혼합물의 조성은 다음과 같다:

피복된 입자	50.00%
미세결정질 셀룰로오스	49.85%
소듐 스테아릴 푸마레이트	0.15%

약물 함량 105 mg에 상응하는 혼합물 292 mg의 양을 각 정제에 개별적으로 분석 저울에서 정량하여 단일 펀치 프레스 (Korsch EK 0, 독일)의 다이 (die) 내로 수동 충전하였다. 그런 다음, 10 mm 수준 및 볼록형 펀치가 장착된 상기

단일 펀치 프레스에서 최대 압축력 8 및 16 kN으로 압축하였다. 수득된 경질도는 각각 60 및 150 N이었다 (Schleuniger, 스위스). 사용된 압축력에 관계 없이 1시간 후에 (37℃에서 pH 6.8의 인산 완충액) 약 80%의 의약품이 방출되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
고형분 함량의 메토프롤롤을 포함하는 과립화 액체 매질을 제공하는 단계;

상기 과립화 액체 매질을 유동층 내로 분무하는 단계; 및

250 ㎛ 미만의 크기 분포를 갖는 미립자를 선별하여, 80 중량% 이상의 메토프롤롤을 갖는 건조된, 균질한 미립자를 수득하는 단계를 포함하는, 메토프롤롤의 균질한 미립자의 제조 방법.

청구항 2.
제1항에 있어서, 상기 과립화 액체 매질이 중합체 및/또는 분산제를 더 포함하는 방법.

청구항 3.
제1항에 있어서, 상기 과립화 액체 매질이

상기 고형분 함량을 기준으로 5 중량% 이상의, 수용성 또는 수불용성 중합체로 구성된 군으로부터 선택되는 중합체; 및

상기 중합체가 용해되는 액체를 더 포함하는 방법.

청구항 4.
제2항에 있어서, 상기 중합체가 용해되는 액체가 물, 삼차 부틸알코올, 시클로헥산, 염화메틸렌, 메탄올, 에탄올 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5.
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메토프롤롤의 중량 퍼센트가 90-100% 범위인 방법.

청구항 6.
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미립자의 소망하는 크기 분포가 50 ㎛ 내지 100 ㎛ 사이인 방법.

청구항 7.
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미립자의 소망하는 크기 분포가 100 내지 200 ㎛ 사이인 방법.

청구항 8.
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립화 액체 매질의 고형분 함량이 15 내지 60 중량%인 방법.

청구항 9.
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립화 액체 매질의 고형분 함량이 20 내지 50 중량%인 방법.

청구항 10.
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립화 액체 매질이 현탁액인 방법.

청구항 11.
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립화 액체 매질이 용액인 방법.

청구항 12.
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립화 액체 매질이 유탁액인 방법.

청구항 13.
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메토프롤롤이 염 형태로 존재하고, 숙신산 메토프롤롤 및 푸마르산 메토프롤롤로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 14.
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 선별된 미립자를 조절 방출 코팅으로 피복하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 15.
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 미립자.

청구항 16.
미립자의 건조 중량을 기준으로 80 중량% 이상의 메토프롤롤, 그의 염, 그의 단일한 거울상 이성질체 1종, 또는 그의 염을 포함하는, 메토프롤롤을 포함하는 균질한 미립자.

청구항 17.
제16항에 있어서, 상기 미립자는 85-100 중량%의 메토프롤롤을 포함하는 균질한 미립자.

청구항 18.
제16항에 있어서, 50 내지 100 ㎛ 범위의 크기 분포를 포함하는 미립자.

청구항 19.
제16항에 있어서, 100 내지 200 ㎛ 범위의 크기 분포를 포함하는 미립자.

청구항 20.
제16항에 있어서, 조절 방출 피복을 더 포함하는 미립자.

청구항 21.
제16항에 있어서, 상기 메토프롤롤이 염 형태로 존재하고, 숙신산 메토프롤롤 및 푸마르산 메토프롤롤로 구성된 군으로부터 선택된 것인 미립자.

청구항 22.
제16항의 미립자를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 23.
제16항의 약제학적 조성물의 유효량을 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 심혈관 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 24.
심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 제16항에 따른 미립자의 용도.